Les nouveaux substituts osseux phosphocalciques injectables : ► *principes généraux*

Didier MAINARD
Service de Chirurgie Orthopédique, Traumatologique & Arthroscopique, CHU NANCY
UMR CNRS 7561 Physiopathologie, Pharmacologie & Ingénierie du Cartilage

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

Groupe d'Etude pour la Chirurgie osseuse (GECO) Les Arcs 17/10/2010

10/02/2010

Pertes de Substance Osseuse (P de SO)

origines très diverses - traumatique
- orthopédique
- tumorale
- septique
- congénitale

sujet de préoccupation fréquent en chirurgie orthopédique et traumatologique ++



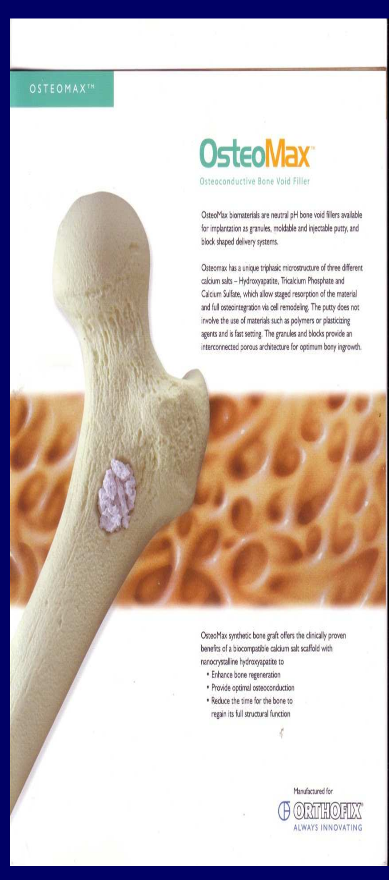
▶ Large gamme de substitut osseux (SO) d'origine variée

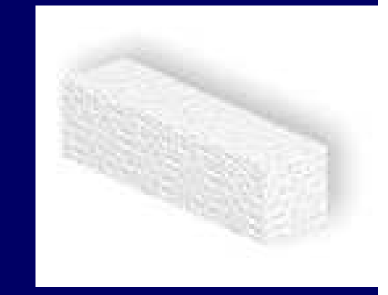
- humaine ou animale
- végétale
- imique et synthétique

■ sous de nombreuses formes









2009 : 9 ème édition

1ère édition 1992 = 12 SO

1994 : 17

1997 : 26

1999 : 25

2001 : 42

2003 : 56

2005 : 82

2007 : 101

2009 : 95

SUBSTITUTS OSSEUX 1992

Les substituts osseux en 2003

Les substituts osseux en 2005

Les substituts osseux et du cartilage en 2007

Les Substituts de l'Os, du Cartilage et du Ménisque en 2009





Sous la Direction de D. MAINARD

Avec la participation de F. GOUIN, D. CHAUVEAUX, B. LOTY, Ph. MASSIN, Cl. SCHWARTZ

Monographie éditée par La Société Française de Recherche Orthopédique et Traumatologique SOFROT



Sous l'égide de La Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique SOFCOT

Romillat

95 substituts osseux référencés !

phosphate de calcium +++
sulfate de calcium
ciments phosphocalciques
alumine
xénogreffes traitées
allogreffes sécurisées
allogreffes déminéralisées
carbonate de calcium
nanoparticules de P de Ca
BMPs ...

Les Substituts de l'Os,
du Cartilage et du Ménisque
en 2009





Sous la Direction de
D. MAINARD

Avec la participation de
F. GOUIN
D. CHAUVEAUX
B. LOTY
Ph. MASSIN
Cl. SCHWARTZ

Monographie éditée par
La Société Française de
Recherche Orthopédique
et Traumatologique
SOFROT



Sous l'égide de
La Société Française
de Chirurgie
Orthopédique et
Traumatologique
SOFCOT

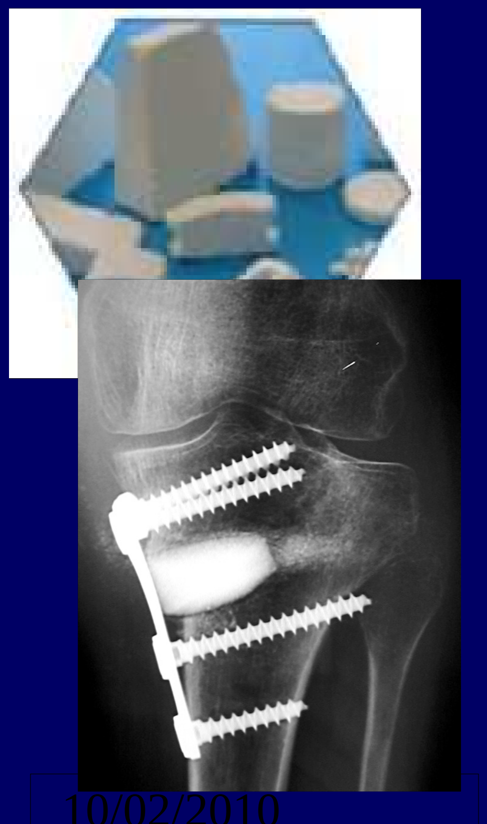
Romillat

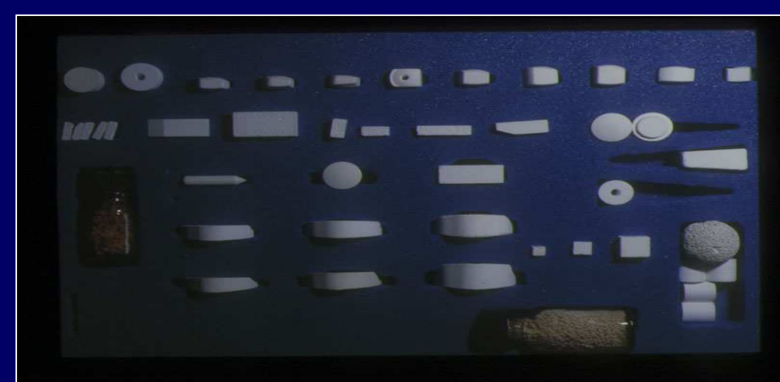
Les substituts osseux solides











Les substituts osseux malléables





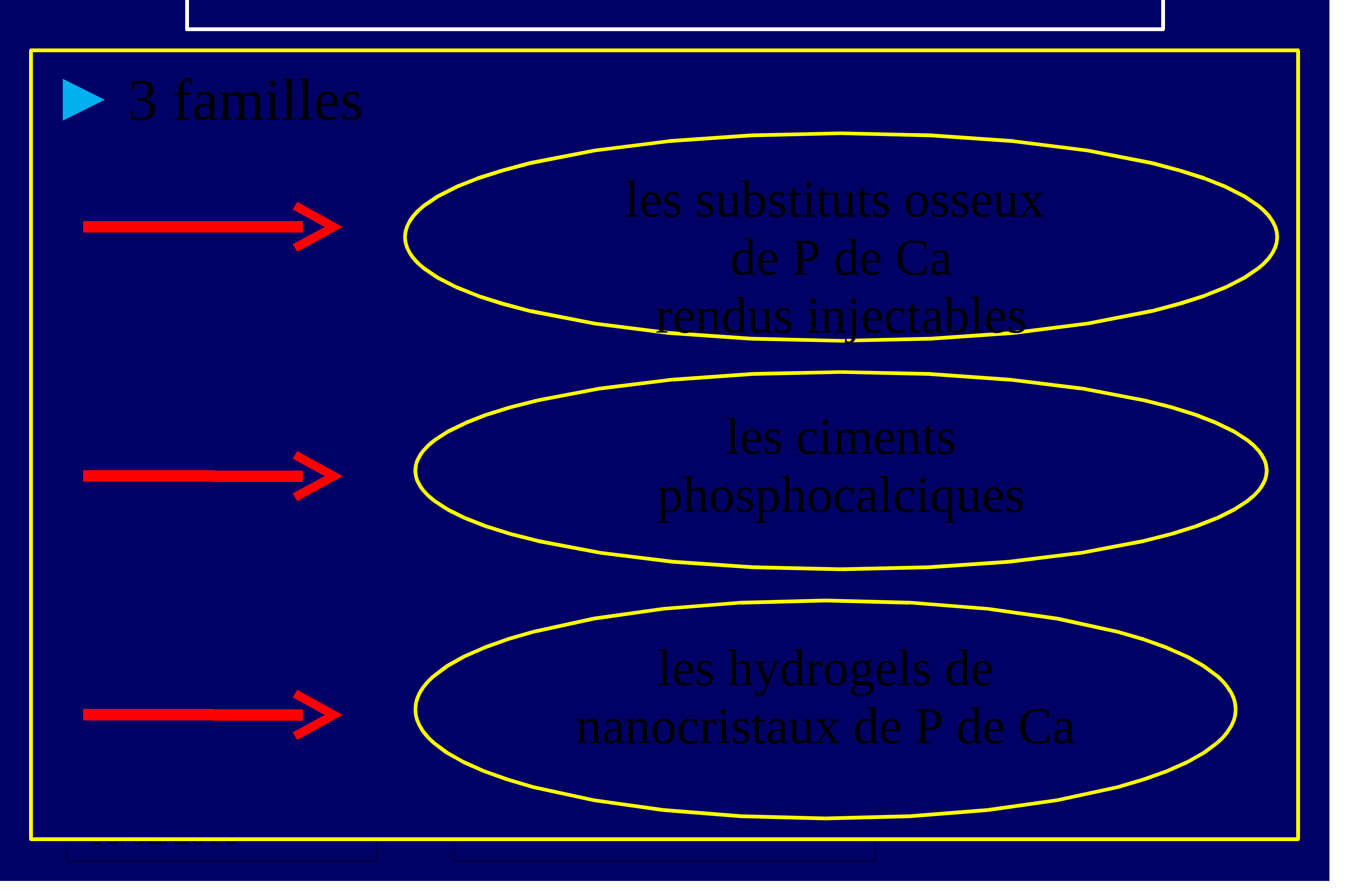








les Substituts Osseux Injectables



Les SO de P de Ca rendus injectables

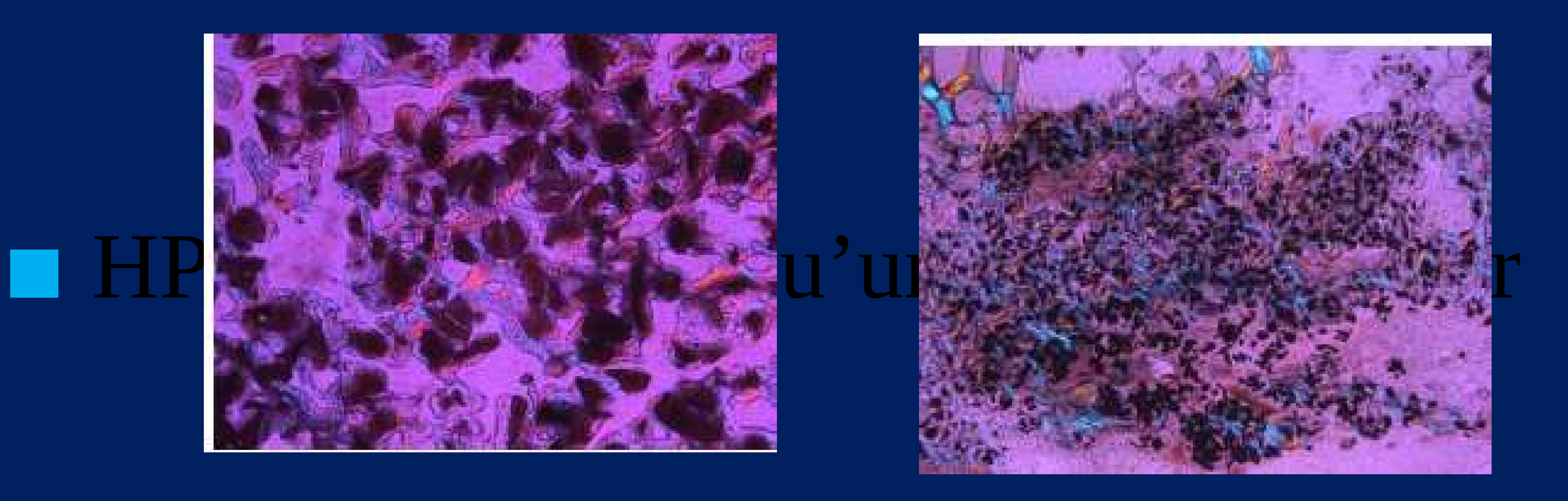
Céramiques de Phosphate de Calcium traditionnelles

- granules de PCa biphasé (60%HA-40% TCP)
  taille : 120 µm
  pas de macroporosité
  microporosité = # 25 % (pores < 10 µm)

- hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC)
  = polymère semi-synthétique d'origine polysaccharidique

► granules en suspension dans un hydrogel

■ HP... u'un... r



biodégradation = macroporosité

repousse osseuse

□ pas de durcissement

LES CIMENTS PHOSPHOCALCIQUES

- forme complémentaire aux céramiques de P de Ca
  - injectables
  - prise et durcissement in vivo : en milieu humide
    temps de prise # 10 mn
  - résorbables (pour la plupart)

- Injectabilité = meilleur comblement des cavités osseuses
  au contact du tissu osseux
  abords mini-invasifs ou percutanés

- Durcissement et prise = une certaine stabilité
  et résistance mécanique



- Selon la nature des ciments

  → 4 classes

  - Ciments au DCPD (DiCalcium Phosphate DiHydraté) ou brushitique
  - Ciments au phosphate de calcium magnésien
  - Ciments à l’octocalcium phosphate
  - Ciments à l’apatite non stoechiométrique

  ► réaction acide-base

  ► réaction d’hydrolyse

- Driessen : *J Mater Sci Mater Med, 1994*

  466 formulations

  seulement 15 = temps de prise < 1heure

  contrainte en compression > 2 MPa

► Ciments brushitiques (DCPD)

- réaction acide-base
- mélange d'une phase liquide et d'une phase solide

□ phase solide :

phosphate tricalcique □ (> 97%)

+ pyrophosphate de sodium

□ phase liquide :

acide orthophosphorique 4 M

+ acide sulfurique 0,1 M

$$Ca_3(PO_4)_2\ (s) + H_3PO_4\ (aq) + 6H_2O \rightarrow 3CaHPO_4,2H_2O$$

- TCP et AOP réagissent avec de l'eau → DCPD



55 % DiCalcium Phosphate Dihydraté

45 % Phosphate TriCalcique

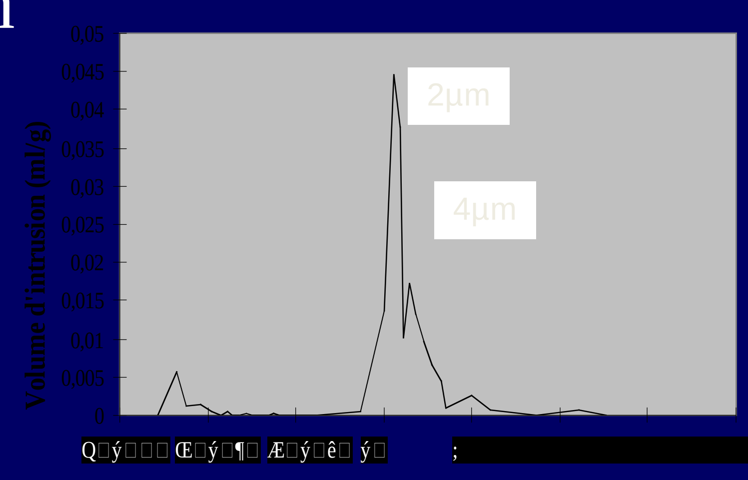
Réaction de prise =
dissolution du TCP-□ : P de Ca
puis cristallisation du DCPD : P de Ca moins soluble

► pâte ou ciment injectable
réaction peu exothermique

DCPD =
grains en forme de plaquettes < 5 □ m
(TCP = particules entre 2 et 50 □m)

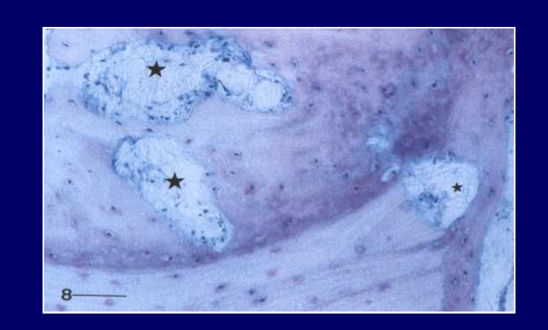


- Taille moyenne des pores # □ m
  Porosité totale : 40 %
  <u>pas de macroporosité</u> +++

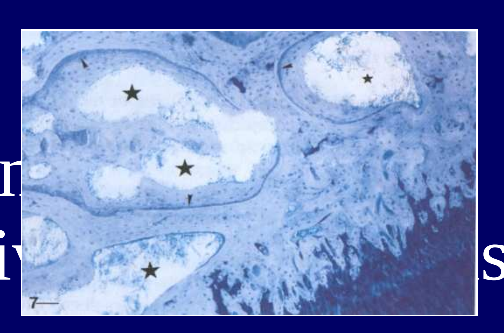


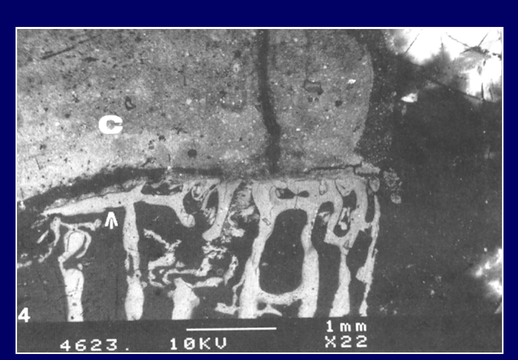
Résistance en compression :
37 MPa (air ambiant)
Module d'Young : 900 MPa

- particules libérées :
  - intégrées dans l’os néoformé
  - phagocytées



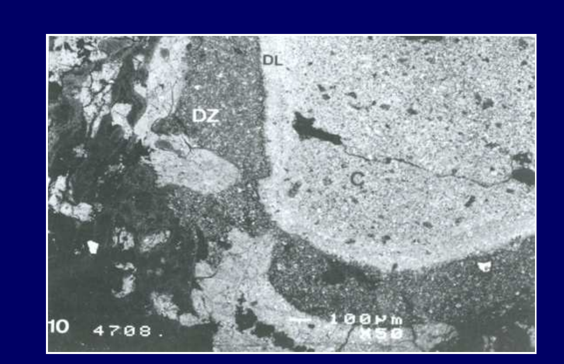
- front de résorption # front d’ossification
  +/- liseré en fonction de la vitesse relati s



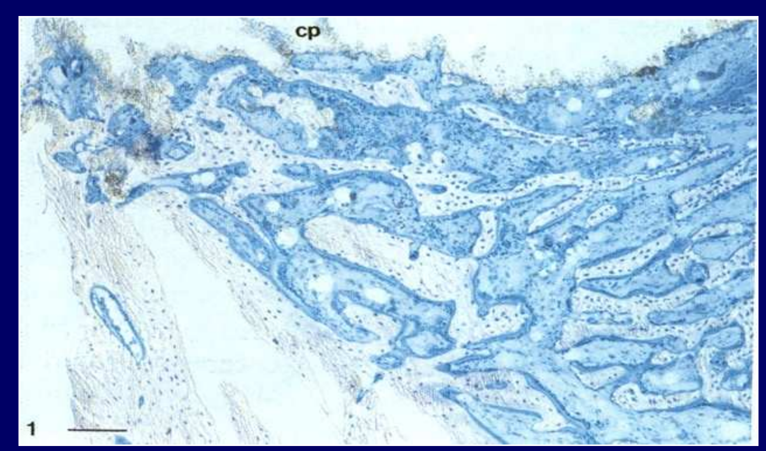


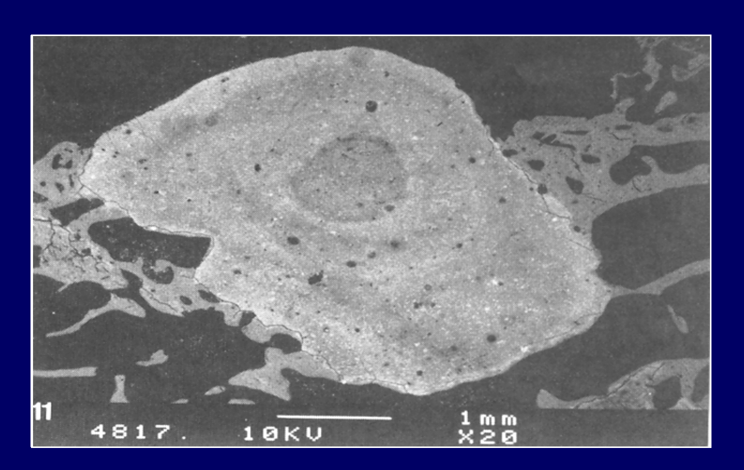






■ ciments phosphocalciques parfaitement biocompatibles





► quelques réactions inflammatoires

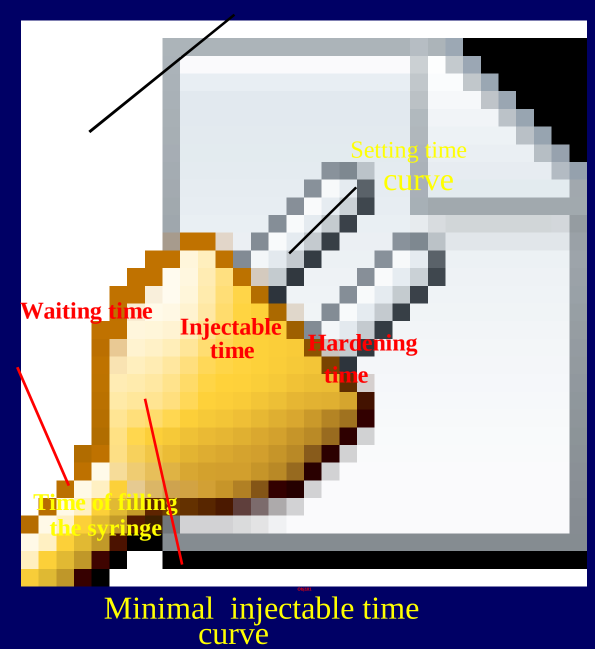
HARDOUIN, *Bone 1999*

MIYAMOTO, *JBMR 1999*

mauvaises conditions d'utilisation

non respect du mode d'emploi,

du délais d'attente : pH trop bas



Injectabilité +++

- très dépendante du temps de prise : 9-10 min (23°C)
- temps de prise : très dépendant de la température

► <u>respect des abaques</u> +++

<u>La cinétique de prise est très sensible aux variations de température</u>



<u>Fenêtre d'injectabilité</u>

trop tôt = pH trop bas
trop tard = durcissement

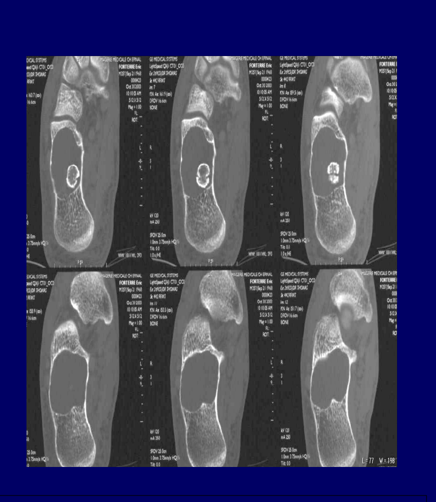
APPLICATIONS CLINIQUES

- CONSTANZ, *Science 1995*
  grande popularité mais applications limitées
  malgré le développement de la chirurgie mini-invasive

- Littératures : 3 grandes indications
  - fractures extrémité distale du radius
  - fracture du plateau tibial
  - perte de substance des massifs épiphysaires












VA70
Spin: -0
Tilt: 0
A
DROITE



6 mois

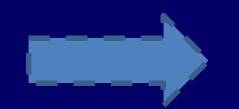




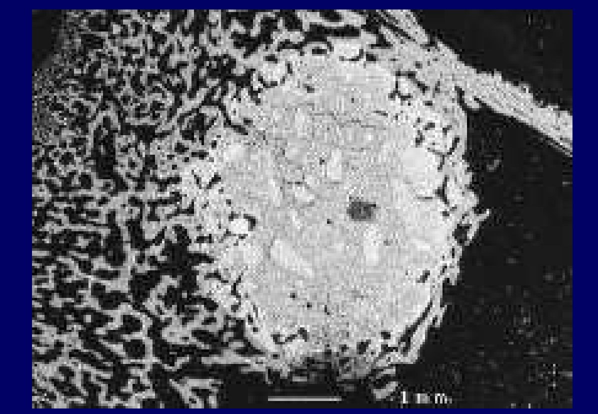




3 ans



Eurobone Eurobone 2



- réhabitation cellulaire
- biodégradation

- formule chimique
- porosité

ciments : microporosité exclusive

microporosité : échange chimique

macroporosité : pénétration cellulaire



+ repousse osseuse

créer une macroporosité microporosité

► Ciment apatitique

réaction de type hydrolyse

α-TCP + DCPD
+ MCPM + CDA → > 98 % CDA

Calcium Deficient Apatite
$Ca_{10-X}[]_x(PO_4)_{6-y}(HPO_4)_y(OH)_{2-z}[]_z$,

+ HPMC

HydroxyPropylMethylCellulose
polymère semi-synthétique d'origine polysaccharidique
<u>résorption = macroporosité</u>

TCP : phosphate TriCalcium ; DCPD : DiCalcium Phophate DiHydraté ;
MCPM : MonoCalcium Phosphate MonoHydraté

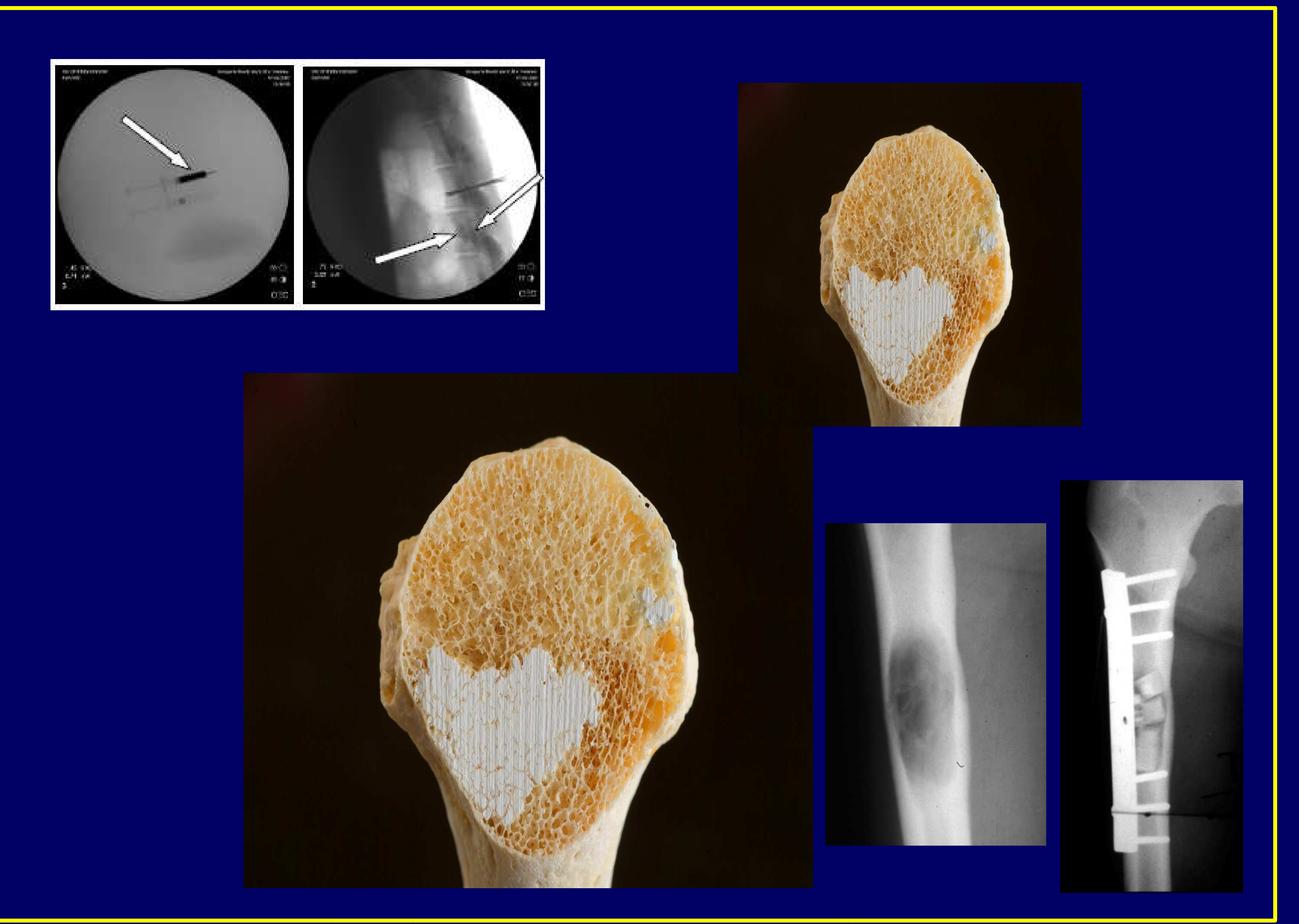
Eurobone 2

- phase en poudre
  - une partie minérale
    TCP + DCPD
    + MCPM + CDA
  - une partie organique
    HPMCellulose

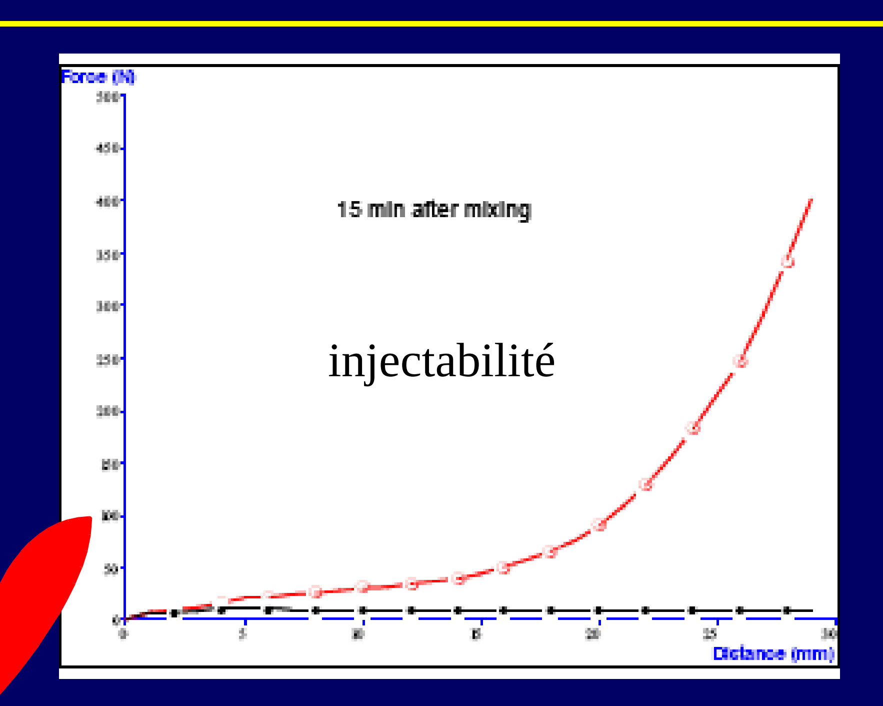


- phase liquide
  une solution aqueuse de phosphates

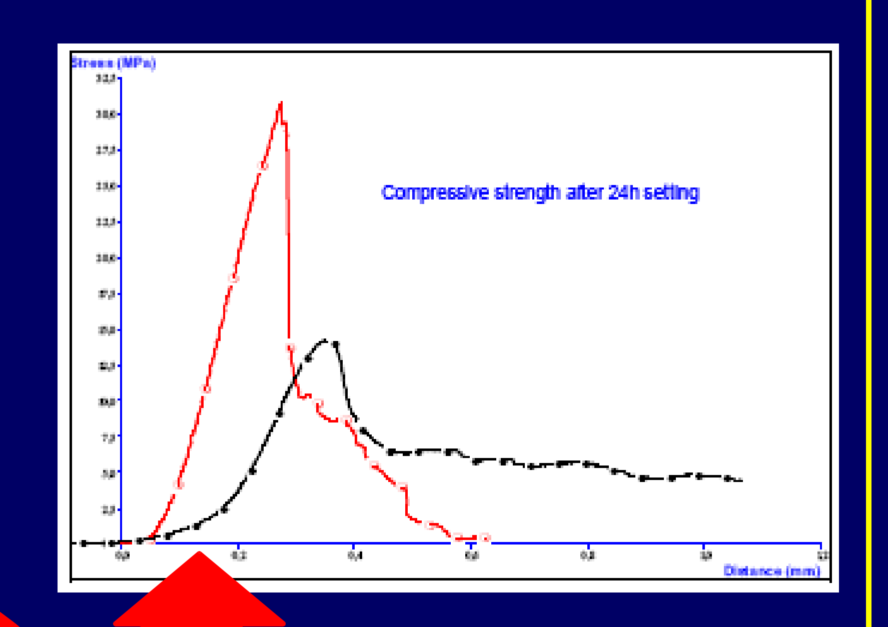




Norian versus Eurobone 2



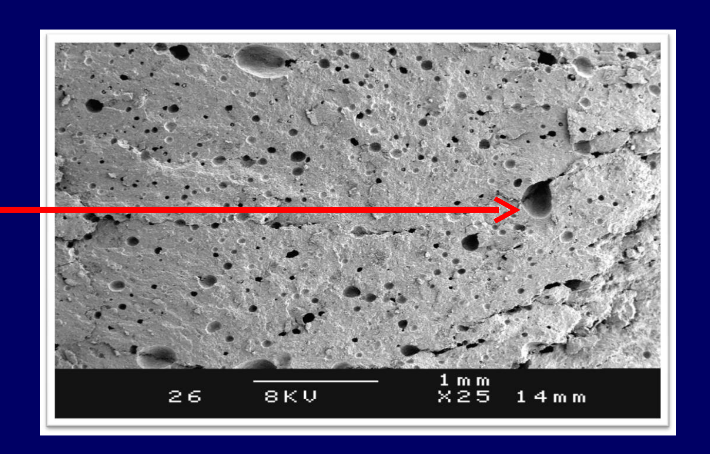
Eurobone 2 : + facile, en totalité, avec une force constante // Norian

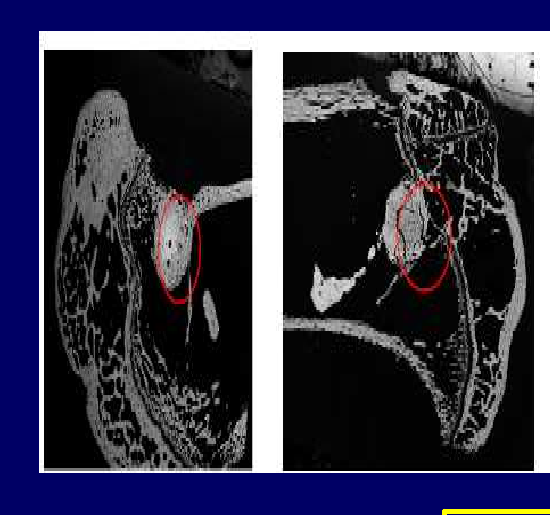


Eurobone 2 : moins résistant mais moins cassant // Norian

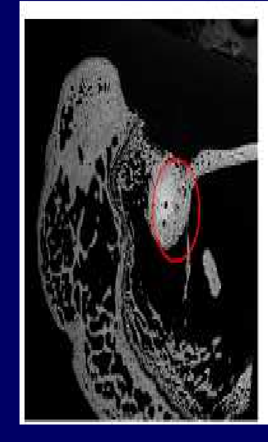
	Porosité totale	Microporosité	Macroporosité
Norian SRS	**58,6 ± 6 %**	**96,5 %**	**2,3 %**
Eurobone	**40 %**	**40 %** **< 5µ**	**0**
Eurobone 2 STD	**70 %**	**88 %**	**# 10 %**
Eurobone 2 SW	**66 %**	**84 %**	**# 8 %**

Macroporosité :
- partiellement interconnectée
- sous-estimée par porométrie au mercure





Norian

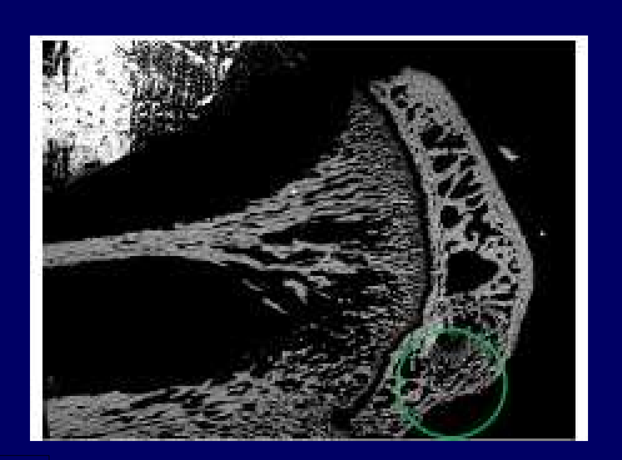


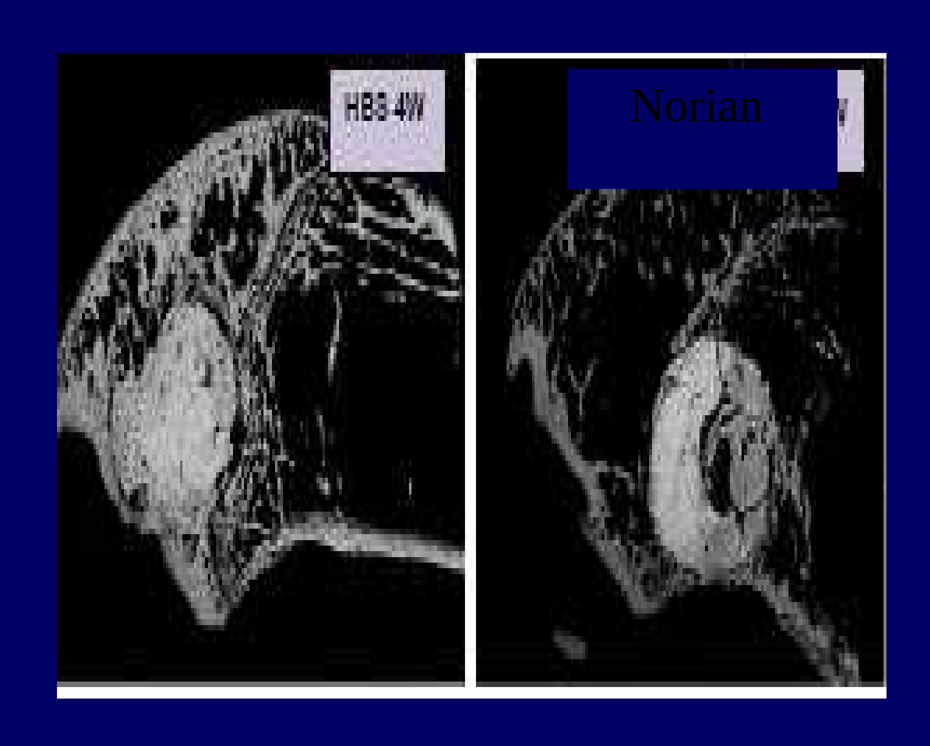


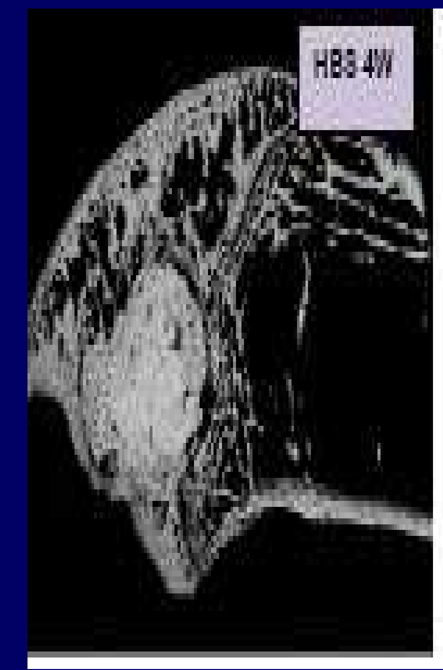
défaut non critique 3 mm
extrémité fémorale distale
recul : 4 semaines



Eurobone 2





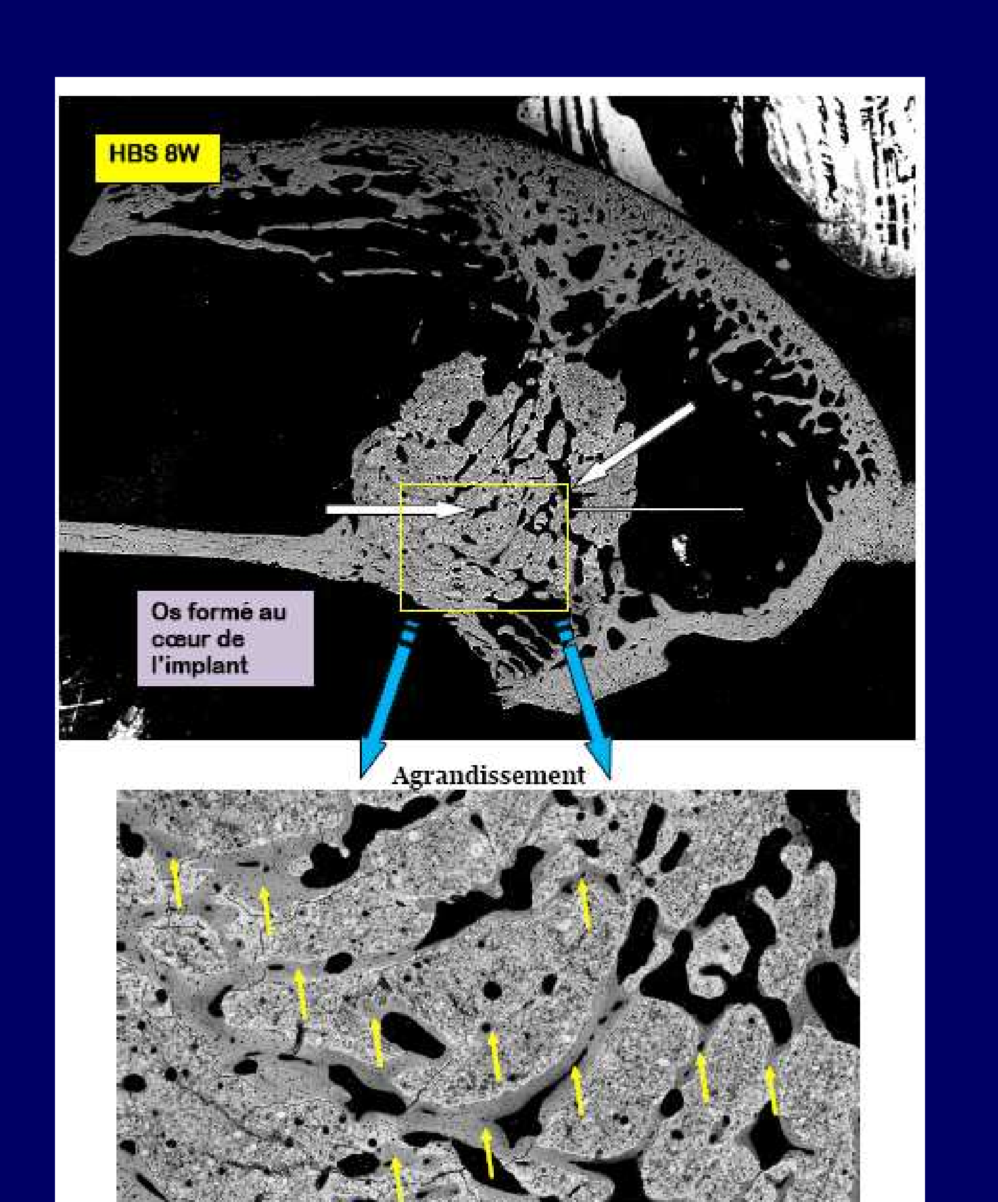




défaut critique 6 mm
extrémité fémorale distale
recul : 4 semaines



peu d'os néoformé au sein de l'implant voie peu de résorption



os néoformé au sein de l'implant en voie de résorption

Les Hydrogels de Nanocristaux de P de Ca

hydroxyapatite

- Nouvelle classe de substituts osseux :
  hydrogel + nanocristaux d’HA
  taille et forme = apatite os humain
  # <u>18 à 20 nm</u>
  25 ou 35 % HA
  Ca/P = 1,67, pH + 7,5





- □ surface spécifique = <u>106 m2/gr</u>
  / sulfate de calcium 2-3 m2

bioréactivité +++

os

ostim

espace médullaire

ostéoïde

front d'ostéoblastes

Liseré ostéoblastique avec ostéogénèse x100

os
néoformé

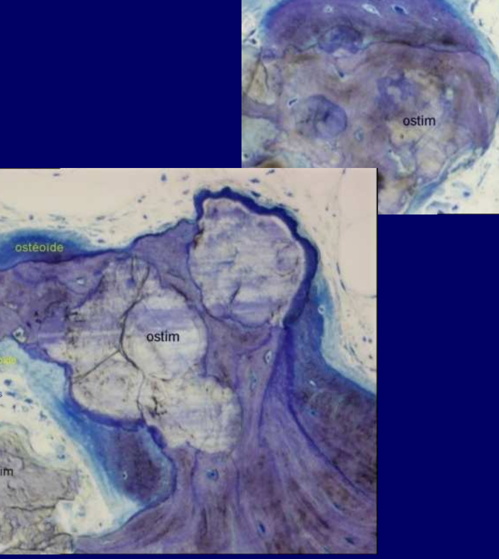
ostim

- Totalement biodégradable :
  - incorporation des cristaux
  - mécanismes cellulaires (macrophages,
  - dissolution des ions Ca et P


Petite réaction granulomateuse giganto-cellulaire au contact du matériel

- Régénération osseuse
  // à la résorption
  néovascularisation

Laschke : *JBMR, 2007*



- Pâte visqueuse injectable :
  - prête à l'emploi
  - ne durcit pas
  - aucune consistance mécanique







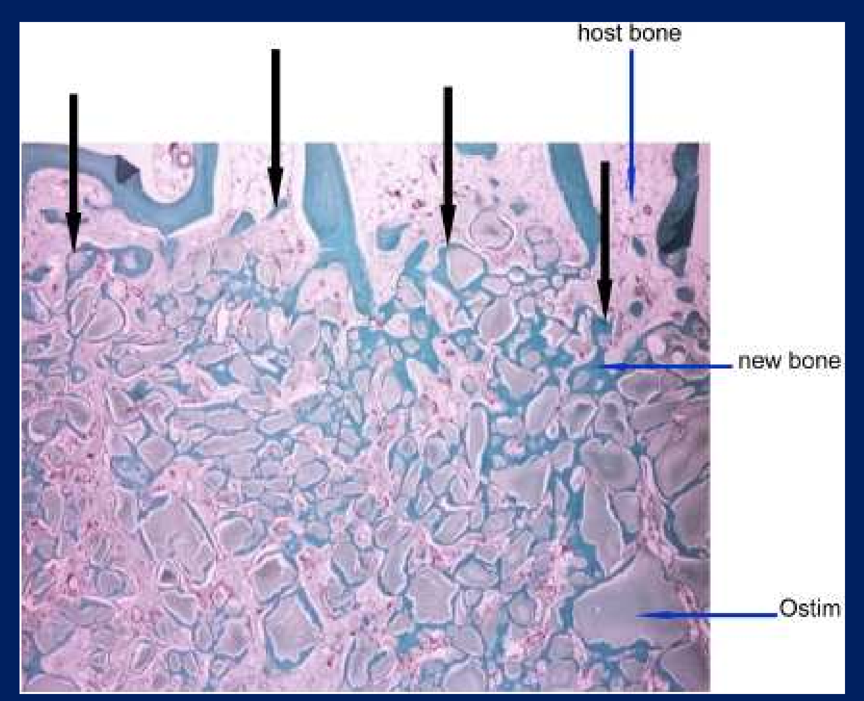
- Evaluation of a novel nanocrystalline HA paste Ostim in comparison to a-BSM. More bone ingrowth inside the implanted material with Ostim compared to α -BSM.
HUBER, FX : *BMC Musculoskel Dis, 2009*



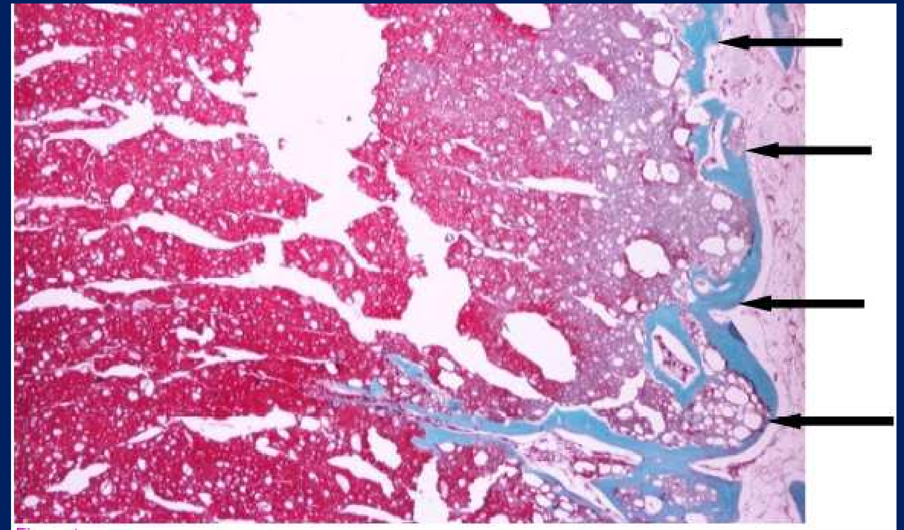
- à 73 kg
orale distale : 10 x 15 mm
ois

- α -BSM : ciment phosphocalcique apatitique
- Ostim = Nanostim = Ostibone(ostim)

Résultats histologiques à 1 mois



ostim

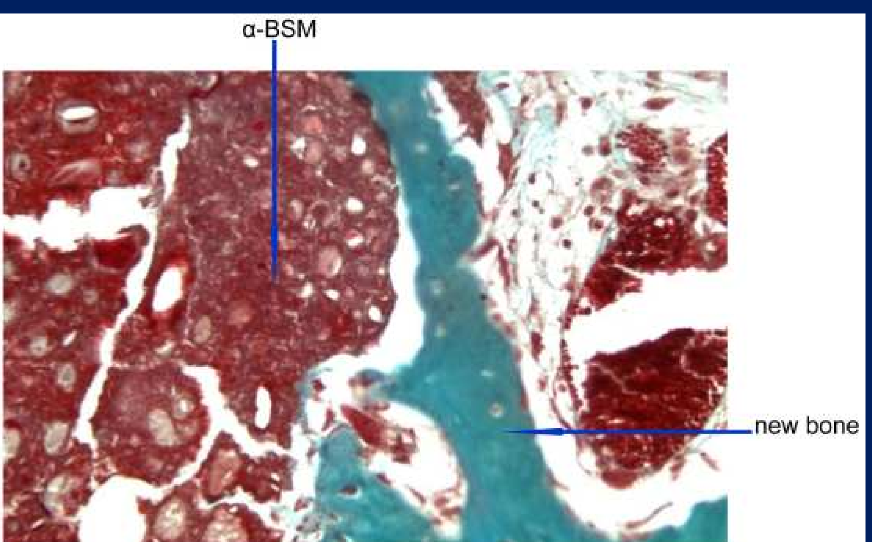


α -BSM

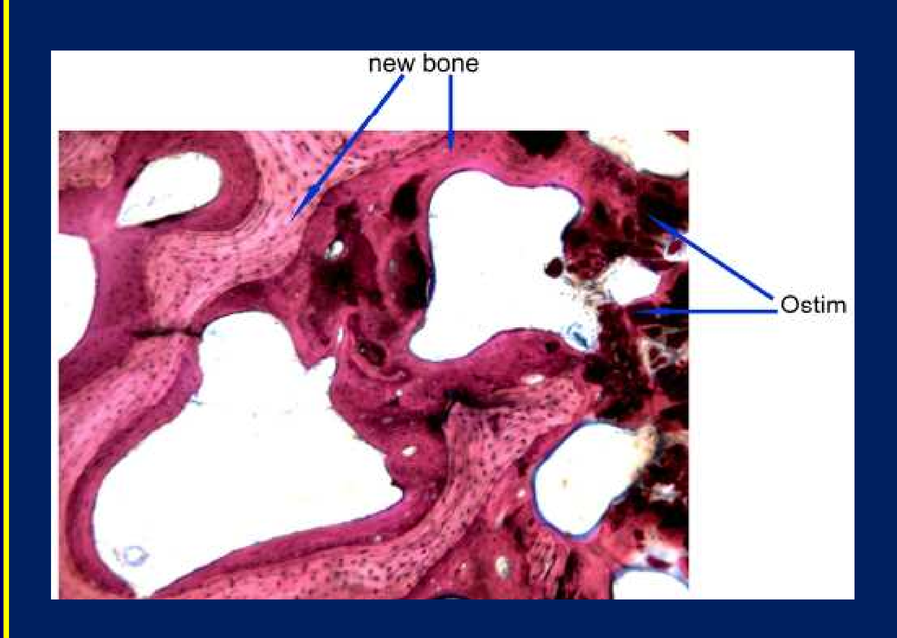
Résultats histologiques
mois

Résultats histologiques
2 mois

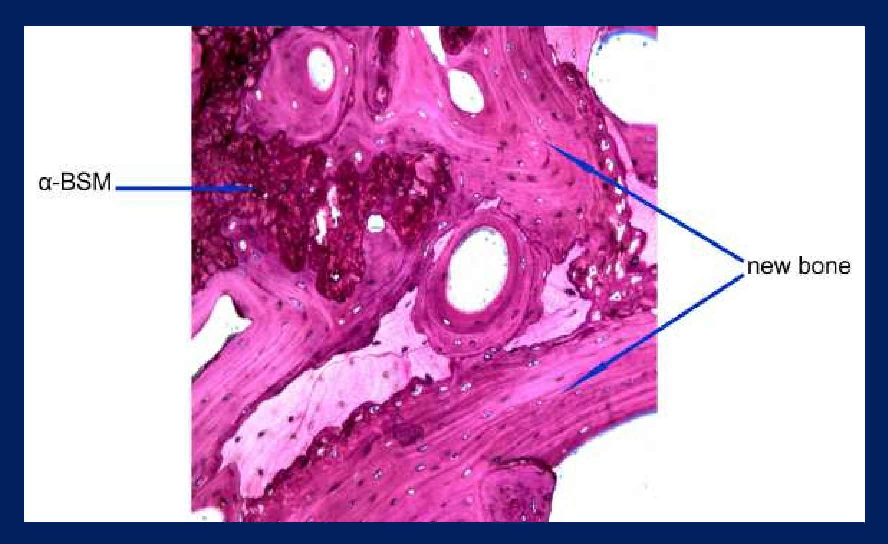
ostim



a-BSM

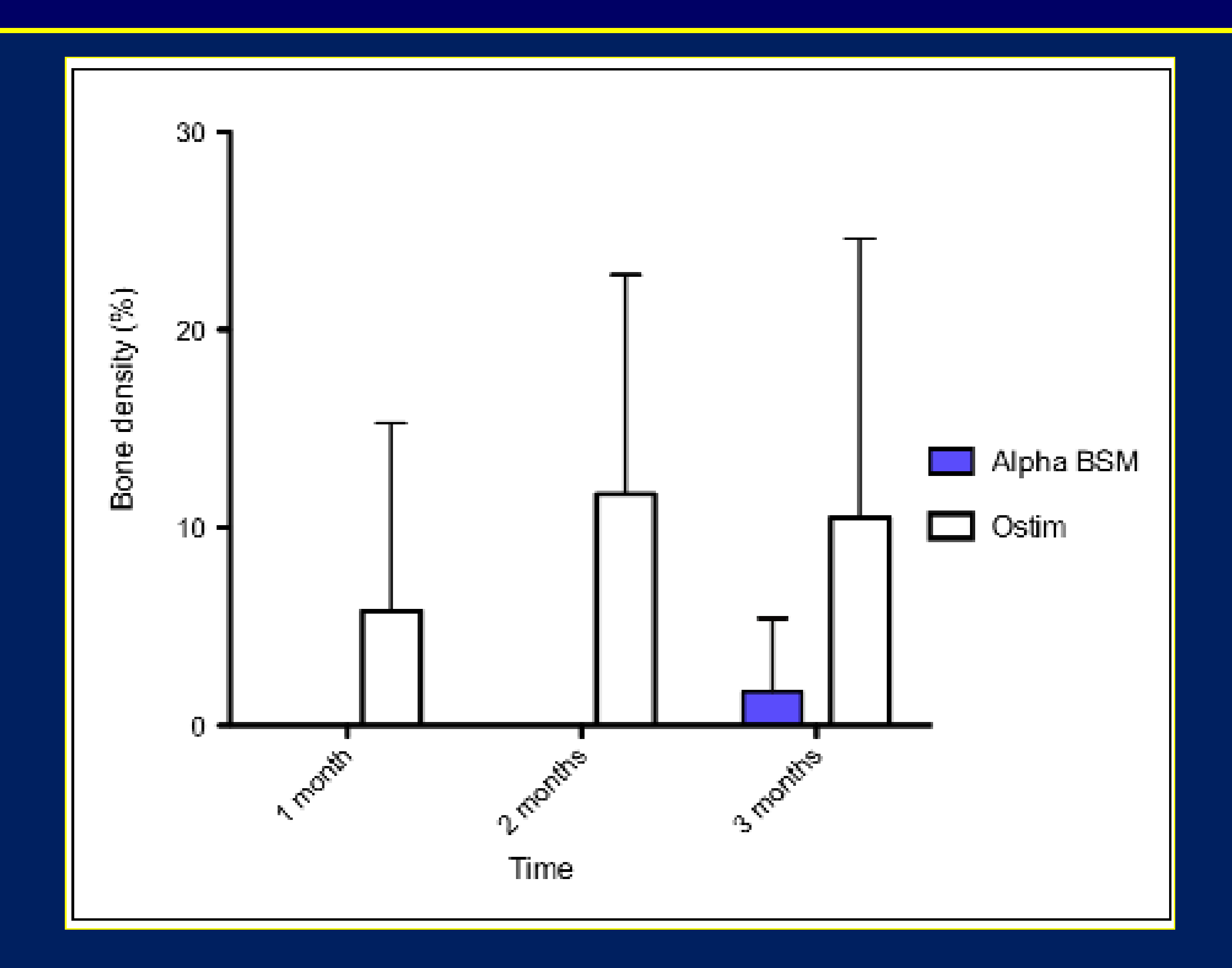


Résultats histologiques à 3 mois



ostim

α -BSM



- α -BSM : os en périphérie, envahissement osseux progressif
- Ostim : envahissement immédiat

CONCLUSION



- Substituts osseux injectables
  - intérêt et développement clinique récent
  - ne remplacent pas les SO « solides »
  - forme complémentaire = autres applications
  - choix d'un SO injectable // SO « solide »
    - avantages / inconvénients
    - // cas clinique considéré